

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(11) DE 39 09 843 A 1

(51) Int. Cl. 5:

A61N 5/06

F 21 S 5/00

(21) Aktenzeichen: P 39 09 843.5  
(22) Anmeldetag: 25. 3. 89  
(43) Offenlegungstag: 27. 9. 90

DE 39 09 843 A 1

(71) Anmelder:

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung  
mbH (GSF), 8042 Neuherberg, DE

(72) Erfinder:

Beyer, Wolfgang, Dr., 8000 München, DE; Heinze,  
Armin, 8045 Ismaning, DE; Sroka, Ronald, 8000  
München, DE; Unsöld, Eberhard, Dr., 8042  
Oberschleißheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Verfahren und Vorrichtung zur Bestrahlung von Hohlräumen

DE 39 09 843 A 1

BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Bestrahlung von Hohlräumen nach den Oberbegriffen der Patentansprüche 1 und 4.

Derartige Verfahren und Vorrichtungen werden zur Bestrahlung der Wand von Hohlräumen, wie z. B. innerer Hohlorgane, mit Licht verwendet. Wichtig ist eine gleichmäßige Lichtverteilung über die gesamte Hohlräumwand.

Diese Homogenität ist z. B. bei der integralen photodynamischen Therapie photosensibilisierter Tumoren mit Laserlicht erforderlich. Eine lokal zu niedrige Lichtdosis tötet dort den Tumor nicht vollständig ab und führt zu Rezidiven. Eine zu hohe Lichtdosis schädigt auch gesunde Wandbereiche. Der Toleranzbereich für die Lichtdosis ist u. U. nur schmal.

In der DE-OS 33 23 365 A1 wird eine Vorrichtung vorgeschlagen, bei der in kugelförmigen Hohlorganen, z. B. einer Harnblase zum Lichttransport eine zentral endende Glasfaser eingesetzt wird. Für die Homogenisierung sorgt ein flüssiges Streumedium, mit welchem das Organ gefüllt wird. Eine ähnliche Vorrichtung ist von D. Jocham et al in "Porphyrin Localisation and Treatment of Tumors" New York: Alan R. Liss, June, 1984, Seiten 249 bis 256 beschrieben.

W. M. Star et al verwenden in Photochemistry and Photobiology 46 No. 5, Seiten 619 bis 624, 1987 zur Hohlräumbestrahlung einen zentral plazierten Strahler mit etwa kugelförmiger Abstrahlcharakteristik.

Von M. Arnfield et al. wird in "Lasers in Surgery and Medicine 6, Seiten 150 bis 156, 1986 ein Strahler mit zylindrischer Abstrahlcharakteristik beschrieben, welcher axial in zylinderförmige Organe eingebbracht wird.

In allen diesen Fällen ist eine hohe Zentriergenauigkeit des zentralen bzw. axialen Strahlers erforderlich. Eine exakte Positionierung ist aber oft, z. B. wegen Atmungs- und Herzschlagbewegungen, kaum zu erreichen, insbesondere in den Fällen, in denen das Bestrahlungsgerät durch einen engen Katheter in das Hohlorgan eingeführt werden muß. Darüber hinaus sind hohe Anforderungen an die Homogenität der Abstrahlcharakteristik dieser Strahler zu stellen, die von den meisten kommerziell erhältlichen Strahlern nur sehr unvollkommen erfüllt werden.

Bei Abweichung der Hohlräume von der Kugel- oder Zylinderform können diese Vorrichtungen auch bei optimaler Justierung nur unbefriedigende Ergebnisse bezüglich der Bestrahlungshomogenität erzielen.

Der Erfindung liegen die Aufgaben zugrunde Verfahren und Vorrichtung für die homogene Bestrahlung von Hohlräumen zu entwickeln, bei der die Bestrahlungshomogenität für verschiedene Hohlformen und weitgehend unabhängig von der Lage der Strahlungsquelle im Hohlräum gewährleistet ist.

Die Verfahrensaufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruchs 1 und die Vorrichtungsaufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruchs 4 gelöst. Die Unteransprüche 2, 3 sowie 5, 6, 7 und 8 stellen vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung dar.

Mit der Erfindung können insbesondere folgende Vorteile erzielt werden:

Die Verteilung des Laserlichtes auf die verschiedenen Wandbereiche ist deutlich homogener als ohne rückstreuende Schicht.

Die Homogenität der Lichtverteilung bleibt auch dann gewährleistet, wenn die Lichtquelle im Hohlräum nicht

exakt zentrisch positioniert wird (höhere Positionierungstoleranz).

Die Anforderungen an die Form der Abstrahlcharakteristik der zentralen Lichtquelle können gesenkt werden. Eine ausreichende Homogenität ist auch oft dann leicht erreichbar, wenn der Hohlräum eine irreguläre Geometrie aufweist (z. B. keine Kugel- oder Zylindergestalt).

Besonders wichtig ist, daß die Erfindung als universelles medizinisches oder technisches Bestrahlungskonzept geeignet ist, d. h., die Bestrahlungsgeräte lassen sich für unterschiedliche Organotypen oder Hohlräumformen ähnlich gestalten. Unter Umständen läßt sich z. B. ein medizinisches Bestrahlungsgerät für verschiedene Organe verwenden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen mittels der Fig. 1 bis 4 näher erläutert, wobei die Figuren den schematischen Aufbau und den Effekt der Strahlungshomogenisierung mit Hilfe der Vielfachreflexion darstellen.

Fig. 1 zeigt einen beliebig geformten Hohlräum, an dessen Innenwand 3 dicht eine Schicht 2 anliegt. Dargestellt ist ein Beispiel für den Weg eines Lichtquantes. Es wird von der Lichtquelle 1 im Innern des Hohlkörpers ausgesandt und 4 mal an der Schicht 2 reflektiert bevor es durch die Innenwand 3 des Hohlräums in die Materie eindringt.

Bei einer Vorrichtung zur Durchführung einer photodynamischen Therapie photosensibilisierter Tumoren wird man als Lichtquelle Laserlicht geeigneter Wellenlänge benutzen, welches über flexible Quarzlichtleiterfaser in einem Katheder oder in einem Endoskop in das Hohlorgan gelangt. Bei der Versiegelung von Hohlräumen mit mit Licht aushärtbaren bzw. polymerisierbaren Kunststoffbeimischungen, z. B. Epoxidharz, in der Schicht wird man vorzugsweise UV-Licht benutzen.

Die Schicht 2 muß so beschaffen sein, daß sie das Licht von der Lichtquelle 1 mit einer hohen Wahrscheinlichkeit rückstreu (diffus reflektiert) und nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit passieren läßt.

Das Licht wird von einer Lichtquelle 1 im Innern des Hohlorgans emittiert, wird jedoch im Mittel erst nach mehreren Reflexionen ins Gewebe eindringen und bereits nach wenigen Reflexionen weitgehend homogen im gesamten Hohlräum verteilt sein.

Fig. 2 erläutert den Sachverhalt detaillierter. Das Licht, das auf die Wand trifft, läßt sich in verschiedene Generationen einteilen. Licht der "1. Generation" kommt direkt vom Strahler. Licht der n-ten Generation wurde dann bereits n-1 mal an der Wand diffus reflektiert. Fig. 2 zeigt schematisch anhand eines fiktiven Beispiels, wie sich die Gesamtlichtintensität, die entlang irgendeiner Umfangslinie auf die Wand fällt, auf die verschiedenen Generationen verteilt. Das Licht der 1. Generation mag sehr inhomogen verteilt sein. Das Licht der höheren Generation hat durch die diffusen Reflexionen gewissermaßen seinen Ursprungsort "vergessen" und ist daher zunehmend homogen verteilt.

Da z. B. etwa 10% des Lichts jeder Generation in die Wand eindringen soll, und damit — abgesehen von den unvermeidlichen Absorptionsverlusten in der Schicht selbst — der Hohlräum verläßt, nimmt die Intensität von Generation zu Generation leicht ab. Die Summe aller höheren Generationen dominiert trotzdem deutlich (z. B. Faktor 10) über dem Anteil der 1. Generation, so daß die Gesamtlichtverteilung nur noch schwach inhomogen ist.

Die Homogenität des Lichtes wird also durch ein

BEST AVAILABLE COPY

Streumedium bewirkt, das anders als in früheren Lösungsansätzen nicht bzw. nicht nur im Zentrum des Hohlraumes konzentriert ist (Kugelstrahler), auch nicht den Hohlraum gleichmäßig ausfüllt, sondern sich in Form einer dünnen Schicht in Wandnähe befindet.

Das Prinzip ist dem einer Ulbricht-Kugel verwandt. Bei einer Ulbricht-Kugel wird jedoch  $R = 100\%$  angestrebt, und das Licht wird nur an einer kleinen Wandstelle (Detektor) registriert. Hier dagegen wird ein Wert geringfügig unter  $R = 100\%$  angestrebt und der Teil des Lichtes benutzt, der in die Wand eindringt. Ferner soll das Prinzip auch bei nichtkugelförmigen Hohlräumen Anwendung finden.

Es sind folgende Anforderungen an die optischen Eigenschaften einer solchen Schicht zu stellen: Das Rückstreuvermögen  $R$  (= diffuse Reflektivität) muß deutlich größer sein als die Transmission  $T$  (= Durchlässigkeit), um eine hohe Homogenität zu erzielen. Ferner sollte die Transmission  $T$  deutlich größer sein als die Absorption  $A$ , um einen hohen Wirkungsgrad zu erzielen (s. u.).  $R$ ,  $T$  und  $A$  beziehen sich dabei auf den Fall einer einmaligen Wechselwirkung des Lichtes mit der Schicht. Die Reflexion muß diffus erfolgen, um unerwünschten Fokussierungseffekten auf dem gegenüberliegenden Wandbereich vorzubeugen. Für die leider unvermeidliche Absorption sind im optischen Bereich nur schwer Werte unter 1% zu erzielen, so daß für eine geeignete Schicht etwa  $R = 90\%$ ,  $T = 9\%$  und  $A = 1\%$  zu fordern wäre.

Solche Schichten können aus einem weißen Farbstoff (z. B.  $\text{BaSO}_4$  oder  $\text{TiO}_2$ ), z. B. eingebettet in einen geeigneten Träger, etwa einen durchsichtigen Kunststoff, hergestellt werden. Durch die Wahl der Farbstoffkonzentration bzw. der Trägerdicke lassen sich die gewünschten Werte von  $R$  und  $T$  bei  $A \leq 1\%$  leicht erzielen. Die Schicht kann direkt auf die Wand aufgetragen (z. B. aufgesprüht) werden, kann als Ballon realisiert sein, der durch Aufblasen der Form des Hohlraums angepaßt wird, oder kann als starres Gebilde in den Hohlraum eingeführt werden, entweder als selbsttragendes Hohlgebilde oder auf einen hohlen oder massiven lichtdurchlässigen Träger aufgetragen.

Ein Beispiel für eine Schicht 2 mit den gewünschten Transmissions-, Reflektions- und Absorptionseigenschaften ist eine Mischung aus RTV-Silikontauschuk VB7660 und Farbpaste FL (50%  $\text{TiO}_2$ ) der Firma Wacker-Chemie, Burghausen, im Verhältnis 9 zu 1 bei einer Schichtdicke von 0,5 mm.

Der Wirkungsgrad sei das Verhältnis der ins Gewebe eindringenden Lichtleistung zur Gesamtleistung des Strahlers im Hohlorgan. Er beträgt  $T/(T+A)$ . Er ergibt sich aus dem Verhältnis von Verlustmechanismus für das Licht im Hohlorgan, nämlich dem günstigen Verlustmechanismus  $T$  (Licht dringt ins Gewebe), zur Summe aller Verlustmechanismen, als  $T+A$ . D. h. z. B. für  $R = 90\%$ ,  $T = 9\%$ ,  $A = 1\%$  beträgt er 90% und nicht 9%, wie man zunächst vermuten könnte.

In Computersimulationen wurde untersucht, inwieviel eine Inhomogenität, bewirkt durch eine dezentrale Positionierung eines isotropen Kugelstrahlers in einer Hohlkugel, mit der Erfahrung kompensiert wird. Fig. 3 zeigt diese Anordnung mit den für die Simulation relevanten Parametern.

Fig. 4 zeigt die relative Lichtintensität (Photonenflußdichte) an der Wand in Abhängigkeit von der Verschiebung  $x$  des Strahlers zur Wand hin und von der Reflektivität der Schicht. Bei  $R = 90\%$  ist die Lichtintensität für einen großen Bereich nahezu unabhängig von der Position des Strahlers. Nach entsprechenden Computersi-

mulationen zur Bestrahlung in Zylindern, wie z. B. röhrenförmigen Organstrukturen, erfolgt dort die Homogenisierung des Lichtes eher noch effektiver.

Ist die 2. Generation bereits nahezu homogen, wie es z. B. bei kugelförmigen Organen der Fall ist, so reduzieren sich die Intensitätsfluktuationen um den Faktor  $1/(1-R)$ , wie sich über eine Abschätzung anhand geometrischer Reihen zeigen läßt, für  $R = 90\%$  also z. B. um einen Faktor 10.

Neben dem Einsatz in der photodynamischen Krebstherapie eignet sich die Vorrichtung auch zum Bestrahlen von Plaque- und Stinosearealen in der photodynamischen Angioplastie.

Eine in ihrer Dicke an die Wellenlänge der Mikrowellen angepaßte Schicht mit angepaßter Dielektrizitätskonstante bewirkt in großvolumigen Mikrowellengeräten eine homogene Strahlungsverteilung.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestrahlung von Hohlräumen von innen her, wobei eine möglichst gleichmäßige Bestrahlung der gesamten Fläche angestrebt wird, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte

- Plazieren einer flächendeckenden Schicht (2) entlang der Hohlraumwand (3) des zu bestrahlenden Hohlräumes, wobei ein Material mit hohem diffusen Reflexionsvermögen, geringer Transmission und kleinem Absorptionsvermögen verwendet wird,
- Einbringen einer Lichtquelle (1) in das Innere des derart ausgekleideten Hohlräumes und anschließendes Bestrahlen des Hohlräumes, derart, daß der Lichteintritt aus der flächendeckenden Schicht in die Hohlraumwand (3) homogen ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) auf die Hohlraumwand (3) aufgesprüht wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder dem folgenden, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) eine lichthärtbare Komponente enthält, die durch Bestrahlung zu einer Versiegelung ausgehärtet wird.

4. Vorrichtung zur Bestrahlung von Hohlräumen von innen her, wobei eine möglichst gleichmäßige Bestrahlung der gesamten Fläche angestrebt wird, gekennzeichnet durch eine an der Innenfläche eines Hohlräumes dicht anliegenden Schicht (2) aus einem Material mit hohem Rückstreuvermögen, geringer Transmission und niedriger Absorption sowie durch eine Lichtquelle (1).

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) elastisch ist und auf der Oberfläche einer aufblasbaren oder mit Flüssigkeit füllbaren Hülle oder eines Ballons aufgebracht ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) eine elastische aufblasbare oder mit Flüssigkeit füllbare Hülle ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht (2) ein selbsttragender Hohlkörper oder eine Schicht auf einem hohlen oder massiven strahlungsdurchlässigen Träger ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder einem der folgenden, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die photodynamische Therapie oder die Laserangioplastie verwendet wird.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

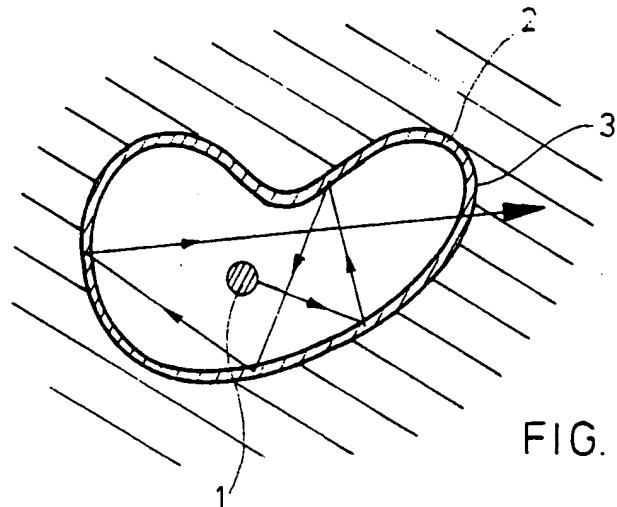


FIG. 1

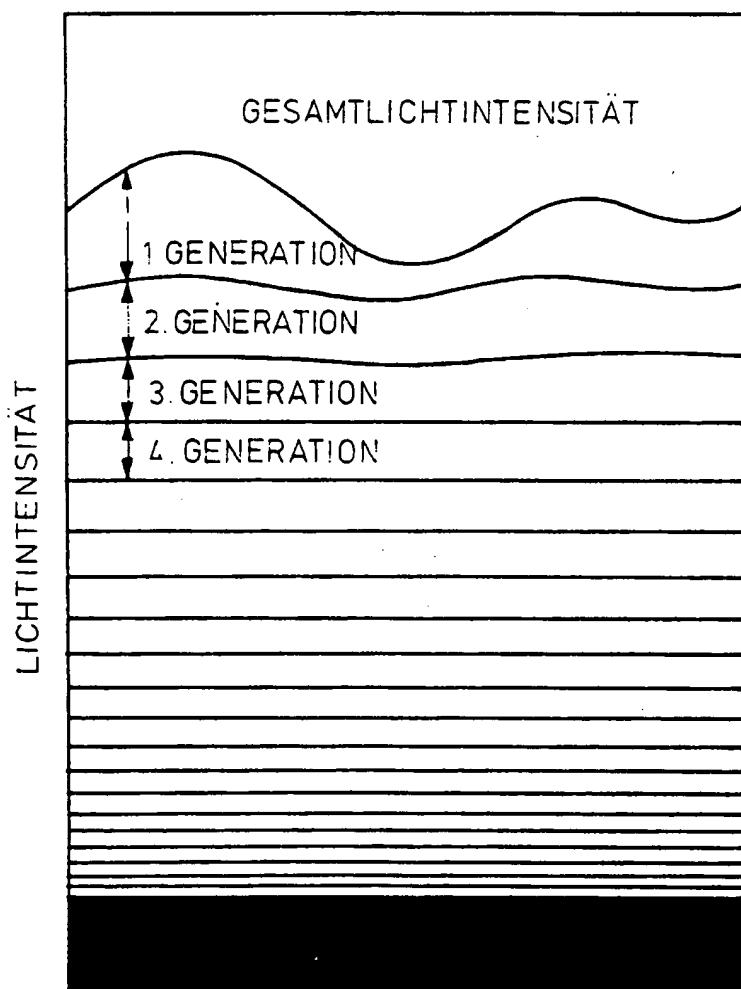


FIG. 2

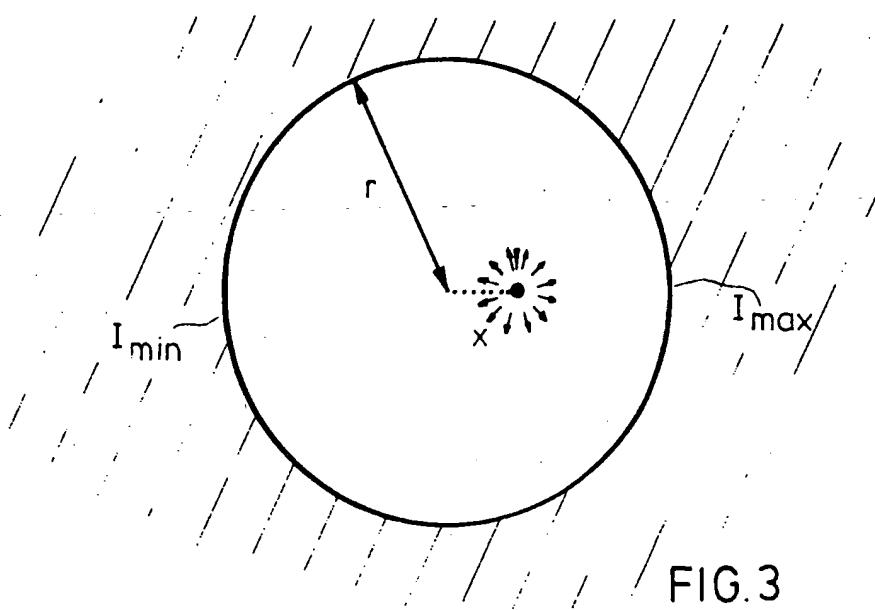


FIG. 3

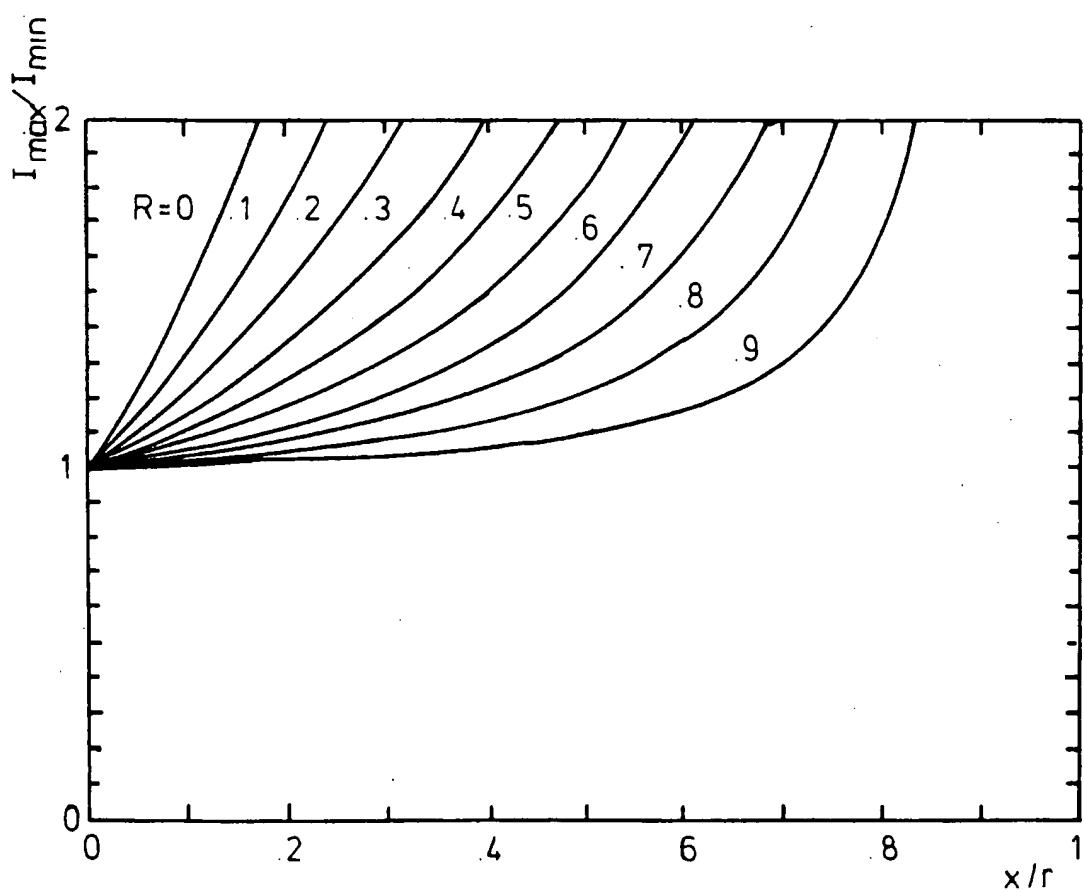


FIG. 4